

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02826203.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100542538C

[22] 申请日 2002.12.12 [21] 申请号 02826203.4

[30] 优先权

[32] 2001.12.14 [33] EP [31] 01129830.4

[86] 国际申请 PCT/EP2002/014103 2002.12.12

[87] 国际公布 WO2003/051336 德 2003.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.25

[73] 专利权人 索尔瓦药物有限公司

地址 德国汉诺威

[72] 发明人 B·图姆贝克 K·布德

G·克里斯廷 M·威亚德斯

[56] 参考文献

CN1228027A 1999.9.8

CN1197387A 1998.10.28

CN1234740A 1999.11.10

CN1036328A 1989.10.18

审查员 李晓林

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 吴亦华

权利要求书 5 页 说明书 36 页

[54] 发明名称

可控制结合型雌激素天然混合物的释放的基
质-膜衣片剂

[57] 摘要

本发明涉及可控制结合型雌激素天然混合物的
释放的药用基质-膜衣片剂,所述结合型雌激素天
然混合物是从妊娠牝马尿中获得的。

1. 可控制活性物质的释放的药用基质-膜衣片剂，其特征在于，该片剂包含

(a) 可水溶胀的基质核，

(i) 该核含有包埋于其中的结合型马雌激素天然混合物作为活性物质，该结合型马雌激素天然混合物是以按照药用要求预制的均匀干提取物的形式存在，

其中所述按照药用要求预制的均匀干提取物具有标准化的活性物质含量，其

- 标准化至主要激素成分，所述主要激素成分包含以结合型和游离型的形式的雌酮、马烯雌酮和 17- α -二氢马烯雌酮，并任选地包含 17- α -雌二醇和 17- β -二氢马烯雌酮，并

- 基于载体物质的用量而定义，且

其中基于载体物质的用量而定义的活性物质含量计算为

-针对于在按照药物要求预制的均匀干提取物中的药用载体物质的用量，来自包括游离型雌激素和其它固体物质的妊娠马尿的含有结合型马雌激素天然混合物的提取物的干物质，或
-针对于在按照药物要求预制的均匀干提取物中的药用载体物质的用量，含有来自妊娠马尿的结合型和游离型雌激素的总激素含量，和

其中所述按照药用要求预制的均匀干提取物通过将作为活性物质成分的结合型马雌激素天然混合物的水溶液喷涂至粉末和/或颗粒形式的药用载体物质之上并干燥而进行制备，药用载体物质选自微晶纤维素或者微晶纤维素与乳糖的混合物；

(ii) 该核的可水溶胀的基质由能够形成片剂的组分构成，所述组分包括至少一种基质形成剂，其选自形成凝胶的药用聚合物载体物质，以及任选地包括一种或多种另外的药用成片辅助剂，其选自其它的基质形成剂、填充剂、粘合剂、水溶性渗透剂和润滑剂；

和

(b) 包围基质核的成膜性涂层，该涂层包含

- (i) 至少一种疏水性药用成膜剂，和另外
- (ii) 任选的一种或多种选自药用软化剂、成孔剂和亲水性聚合物的试剂。

2. 根据权利要求1所述的基质-膜衣片剂，其特征在于，基质核为预制的均匀干提取物与至少一种形成凝胶的药用聚合物载体物质和可选的一种或多种另外的药用成片辅助物质的成片状的混合物。

3. 根据权利要求1所述的基质-膜衣片剂，其特征在于，形成凝胶的药用聚合物载体物质选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉和它们的混合物。

4. 根据权利要求1所述的基质-膜衣片剂，其特征在于，所述的其他基质形成剂为微晶纤维素。

5. 根据权利要求1所述的基质-膜衣片剂，其特征在于，可水溶胀的基质包含至少一种选自流动性调节剂、润滑剂、脱模剂和它们的混合物的滑移剂。

6. 根据权利要求1所述的基质-膜衣片剂，其特征在于，基质核至少含有一种选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素的形成凝胶的药用聚合物载体物质，以及含有作为其它的药用成片辅助剂的至少一种微晶纤维素作为附加基质形成剂。

7. 根据权利要求6所述的基质-膜衣片剂，其特征在于，基质核进一步包含乳糖作为水溶性试剂。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 基质核进一步包含氯化钠作为渗透剂。

9. 根据权利要求 1 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 可水溶胀性基质含有 20-50 重量份的选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素的形成凝胶的药用聚合物载体物质作为形成凝胶的药用聚合物载体物质, 以及含有 10-30 重量份的微晶纤维素作为附加的基质形成剂和 40-70 重量份的水溶性试剂。

10. 根据权利要求 9 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 可水溶胀性基质进一步含有 0.1-3 重量份的渗透剂。

11. 根据权利要求 10 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素的形成凝胶的药用聚合物载体物质为羟丙基纤维素, 水溶性试剂为乳糖, 和渗透剂为氯化钠。

12. 根据权利要求 9-11 任一项所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 基质核还含有硬脂酸镁作为润滑剂。

13. 根据权利要求 1 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 涂层含有作为疏水性药用成膜剂的聚甲基丙烯酸酯、作为软化剂的柠檬酸三乙酯和至少一种选自聚乙二醇 6000、羟丙基甲基纤维素和其混合物的成孔剂。

14. 根据权利要求 13 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 涂层进一步含有滑石。

15. 根据权利要求 1 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 相对于作为 100 重量%的基质核, 涂层含有 0.1-1 重量%的聚甲基丙烯酸酯、

0.05-0.5 重量%的柠檬酸三乙酯和 0.01-0.5 重量%的聚乙二醇 6000 和/或 0.01-0.5 重量%的羟丙基甲基纤维素。

16. 根据权利要求 1 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 包括涂层在内, 该基质-膜衣片剂具有结合型马雌激素天然混合物的标准化活性物质含量的总重量为 0.3 毫克、0.625 毫克、0.9 毫克、1.25 毫克或 2.5 毫克的片剂强度。

17. 根据权利要求 1 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 基质-膜衣片剂附加地具有糖衣。

18. 根据权利要求 1 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 单个片剂的基质核包含 7.1mg 喷涂在微晶纤维素上的干提取物, 该干提取物的结合型马雌激素天然混合物的标准化活性物质含量为 0.625mg, 附加的 7.5mg 微晶纤维素, 31.2mg 羟丙基纤维素, 16.1mg 微晶纤维素, 47.2mg 乳糖, 3.4mg 羟丙基甲基纤维素, 7mg 氯化钠, 和 0.5mg 硬脂酸镁。

19. 根据权利要求 18 所述的基质-膜衣片剂, 其特征在于, 涂层含有 0.9mgA 型异丁烯酸铵共聚物、0.56mg 柠檬酸三乙酯、0.28mg 聚乙二醇 6000、0.948mg 羟丙甲基纤维素和 0.812mg 微粉化的滑石。

20. 用于生产根据权利要求 1-19 任一项所述的基质-膜衣片剂的方法, 其特征在于,

(a) 按照药用要求预制的均匀干提取物的形式存在的作为活性物质的结合型马雌激素天然混合物, 其中, 所述干提取物具有标准化的活性物质含量, 其

· 标准化至主要激素成分, 所述主要激素成分包含以结合型和游离型的形式的雌酮、马烯雌酮和 17- α -二氢马烯雌酮, 并任选地包含 17- α -雌二醇和 17- β -二氢马烯雌酮, 并

· 基于载体物质的用量而定义，且

其中基于载体物质的用量而定义的活性物质含量计算为

-针对于在按照药物要求预制的均匀干提取物中的药用载体物质的用量，来自妊娠马尿的含有结合型马雌激素天然混合物和其它固体物质的提取物的干物质，或

-针对于在按照药物要求预制的均匀干提取物中的药用载体物质的用量，含有来自妊娠马尿的结合型和游离型雌酮的总激素含量，且

活性物质成分通过将水溶液喷涂至粉末和/或颗粒形式的药用载体物质之上并干燥而进行涂覆，药用载体物质选自微晶纤维素或者微晶纤维素与乳糖的混合物，

和至少一种选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素和/或淀粉的形成凝胶的药用聚合物载体物质；和

还有任选的一种或多种其它的药用成片辅助物质选自以微晶纤维素形式存在的其他基质形成剂、填充剂、粘合剂、水溶性渗透剂和润滑剂，相互混合可同时或者以任意的顺序进行，如果希望也可以添加聚合物溶液；

(b) 将(a)中获得的、任选地已经制粒的混合物随后在打片机中压制成基质核，和

(c) 将(b)中获得的基质核用由膜组分构成的涂层进行涂覆，该膜组分包括至少一种疏水性药用成膜剂和另外任选地药用软化剂和/或成孔剂。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，其特征在于，在根据权利要求 20 制备的基质-膜衣片剂之上附加地涂覆糖衣。

22. 根据权利要求 20 所述的用于生产基质-膜衣片剂的方法，其中所述聚合物溶液为羟丙基甲基纤维素溶液或者羟丙基甲基纤维素溶胶。

可控制结合型雌激素天然混合物的释放 的基质-膜衣片剂

本发明涉及可控制结合型雌激素天然混合物的释放的药用基质-膜衣片剂，所述结合型雌激素天然混合物是从妊娠牝马尿中获得的。

雌激素在医学中用于激素替代治疗。尤其是将雌激素混合物用于治疗 and 预防妇女在自然绝经或人为绝经后出现的更年期症状。已经证明，天然结合型雌激素混合物，例如存在于妊娠牝马尿液中的，对此特别有效且具有良好的耐受性。

溶解在妊娠牝马尿液 (=pregnant mares' urine, 以下简称为“PMU”) 中的固体物质成分含量可以通常在较大的范围内变动，一般在每升 40-90 克干物质的范围内。除尿素和其它常见的尿容物之外，在 PMU 的固体物质中含有酚类组份，例如甲酚和以 HPMF 著称的二氢-3, 4-双[(3-羟基苯基)甲基]-2(3H)-呋喃酮。在 PMU 中含有的雌激素的天然混合物，很大程度上以结合的形式例如作为硫酸半酯-钠盐 (以下简称为“硫酸盐”) 存在。结合型雌激素 (以下简称为“CE”) 的含量可以雌激素硫酸盐计算占干物质的 0.3-1 重量%。

在去除不希望的伴随物质如尿素和特别是甲酚与 HPMF 时，通常从 PMU 中获得提取物，该提取物以溶解的形式含有来自妊娠牝马尿 (PMU) 的结合型雌激素。在此，较新的方法是通过结合型雌激素混合物的固相提取来从妊娠牝马尿中获得该结合型雌激素 (CE) 的天然混合物，例如在 RP-硅胶 (WO 98/08525) 或者非离子型半极性聚合物吸附树脂 (WO 98/08526) 之上。虽然可以用有效且快速的方式的这种方法从 PMU 中去除不希望的伴随物质，并可以获得具有良好质量的 CE 的水性提取物，但是由于来源、贮存、运输和可能的预处理，作为用于获得 CE 的天然起始材料的 PMU 受到本身不同的天然质量的影响，提取物中 CE 的浓度在一定程度上、不可避免地有所变化。

由于如此获得的结合型雌激素天然混合物的提取物的特性，特别是也由于通常于加工之后仍存留在其中的伴随物质，因此将所述提取物以盖伦氏方式配制入具有可靠质量的固体药物制剂是不容易的。但是，在生产来自含CE的提取物的结合型雌激素天然混合物的固体药物制剂时，必须确保不变的制剂的质量和剂量水平以及预先规定的释放特性。因此，与PMU起始材料的产量和质量相伴出现的、在用于生产药物制剂的提取物中的结合性雌激素含量的天然变化必须通过合适的盖伦氏处理方法加以平衡，从而可以制备好具有一致的质量、剂量水平以及预先规定的释放特性的结合型雌激素天然混合物固体药物制剂。

因此，本发明的任务为提供经改善的结合型雌激素天然混合物的固体药物制剂，其满足设定的药物要求，并可以以简单的方式且以一致的质量、剂量水平以及预先规定的释放特性制备。本发明的任务特别是提供从妊娠牝马尿中获得的结合型雌激素天然混合物的固体药物制剂，该制剂含有结合型雌激素天然混合物作为活性成分，所述结合型雌激素天然混合物以规定的形式和浓度存在并均匀地分配入通过将含有活性物质的粉末或颗粒形式的原料制成片剂（例如直接制成片剂）而制备的基质-膜衣片剂之中，该制剂还具有预先规定的释放特性。

现在已经令人惊讶地发现，通过将含有CE的水溶性提取物喷涂在流化床中流体化的固体药用载体物质之上并且以均匀分配的方式和规定的浓度来制备天然的、从PMU中获得的结合型雌激素（CE）混合物的粉末或颗粒形式的干提取物或预制剂，其是具有高质量的提取物或预制剂，可以将其以盖伦氏方式通过制成片剂（例如直接制成片剂）而容易地进一步加工成具有规定和均匀的活性物质分配的基质片剂，如果希望也可以在前述的粒化过程之后进行成片剂过程。

因此，本发明涉及可控制活性物质的释放的药用基质-膜衣片剂，该片剂在此具有下列特征：

(a) 具有可水溶胀的基质核，

(i) 该基质核含有包埋于其中的结合型马雌激素天然混合物作为

活性物质，该结合型马雌激素天然混合物是以按照药用要求预制的均匀干提取物的形式存在，在此

所述干提取物含有每单位用量的载体材料所规定的、（相对于主要激素成分）标准化的天然结合型马雌激素混合物的活性物质含量，并且活性物质成分通过由水溶液喷涂至粉末和/或颗粒形式的药用载体物质之上并干燥而进行涂覆，药用载体物质选自微晶纤维素或者微晶纤维素与乳糖的混合物；

- (ii) 其可水溶胀的基质由能够形成片剂的组分构成，所述组分包括至少一种结构形成剂（Gerüstbildner）（基质形成剂），其选自形成凝胶的药用聚合物，特别是选自纤维素和/或淀粉衍生物的形成凝胶的药用聚合物，以及任选地包括一种或多种另外的药用成片辅助剂，其选自其它的结构形成剂特别是如微晶纤维素、填充剂、粘合剂、水溶性渗透剂和滑移剂，特别是如流动性调节剂、润滑剂和/或脱模剂（Formtrennmittel）；

和该片剂

(b) 具有包围基质核的成膜性涂层，其组分

- (i) 包括至少一种疏水性药用成膜剂，和另外
(ii) 任选地包括药用软化剂和/或成孔剂和/或亲水性聚合物。

从根据本发明的基质-膜衣片剂中可以在8-12小时之内可控制地释放出活性物质例如硫酸雌酮和/或其它的激素成分，在开始的2小时内具有明显的延迟，在此，释放动力学可以任选地通过基质中包含的渗透剂来进一步进行控制。

在本发明的范围内将具有通过加膜衣层过程而被包裹的基质核的基质片剂理解为基质-膜衣片剂。基质片剂（Matrixtabletten）为所谓的支架片剂（Gerüsttabletten），其在聚合物支架或蜡支架（或者将支架称为基质）中以包埋的方式含有活性物质。在基质片剂中使用的佐剂如聚合物并非立即溶解在水性介质中，或者并非立即受到侵蚀，从而结合进基质内的活性物质不会立即释放出来，而是在聚合物成基质佐剂的延缓侵蚀或者缓慢的脱落过程中释放出来。片剂和基质片剂及其生产对

于盖伦氏制药专业人员是熟知的（见例如 K. H. Bauer 等人，制药技术 (Pharmazeutische Technologie), 1986 Thieme 出版社, 374-390 页）。基质片剂或者基质核通常如片剂一样，一般在成片剂装置中进行压制。除了对于延缓释放起作用的基质形成剂之外，基质片剂或者基质核有规则地含有其它常规的药用成片辅助剂。这些通常用于成片剂过程的佐剂包括例如填充剂、粘合剂或者粘贴剂（例如在事先的湿粒化过程中）、干粘合剂（在事先的干粒化过程中和在直接成片剂过程中），和任选地还包括保湿剂、干燥剂或吸收剂、滑移剂如流动性调节剂、润滑剂或脱模剂，以及任选地还包括另外的具有其它或附加功能的辅助剂。能够制约活性物质的延缓释放的聚合物也可用作干粘合剂。除了正常的成片剂过程之外，在该成片剂过程中例如对于事先的粒化过程有规则地使用粘合剂，在制药技术中直接成片剂过程也是常用的，例如当使用自结合的载体物质时。在直接成片剂过程中，放弃了粒化步骤并将各个载体物质和佐剂直接与活性物质进行压制。

因此，在本发明的范围内合适的载体物质必须满足几个基本前提，例如其必须形成用于活性物质的包埋的基质，和适合于进行成片剂过程，任选地适合于进行直接成片剂过程。

在本发明的范围内，多种适合于进行成片剂过程例如直接成片剂过程的形成凝胶的药用聚合物载体物质也在考虑之列。在本发明的范围内用于片剂核的载体物质和佐剂为例如微晶纤维素、乳糖、氯化钠、硬脂酸镁、任选地三磷酸钙、聚合物如羟丙基纤维素，和当中间插入粒化步骤时还有羟丙基甲基纤维素。在合适的本发明实施方案中，基质-膜衣片剂是以选择形成凝胶的药用聚合物载体物质为特征的，其选自纤维素衍生物和优选地选自羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和/或羧甲基纤维素 (CMC)。

在本发明的范围内，除了形成凝胶的药用聚合物载体物质之外，另外也可考虑各种其它的用于片剂生产的常用盖伦氏佐剂，特别是其它的用于成片剂过程例如直接成片剂过程的佐剂。可以在基质片剂中含有所述佐剂，以便例如用于片剂性质的有针对性的变化例如活性物质释放特

性、片剂强度，或者用于待压制混合物的可加工性的修饰。因此，附加的佐剂可以例如为其它的载体物质（也包括不形成基质的载体物质）、水溶性渗透剂或者润滑剂。

在根据本发明的基质-膜衣片剂的有利实施方案中，基质核至少含有一种选自纤维素衍生物的形成凝胶的药用聚合物载体物质，以及作为进一步的佐剂含有至少一种作为附加载体物质的微晶纤维素、作为水溶性试剂的乳糖和作为渗透剂的氯化钠。本发明这一变化形式优选基质核的用量组成的特征是，即可水溶胀性基质含有 20-50 重量份的选自纤维素衍生物的形成凝胶的药用聚合物载体物质，以及含有 10-30 重量份的微晶纤维素和 40-70 重量份的水溶性渗透剂作为其它的药用佐剂。在此优选根据本发明的基质-膜衣片剂是，在该片剂中，可水溶胀性基质含有 20-50 重量份的羟丙基纤维素（HPC）作为形成凝胶的药用聚合物载体物质，以及作为进一步的药用佐剂含有 10-30 重量份的微晶纤维素、40-70 重量份的作为水溶性试剂的乳糖和 0.1-3 重量份的作为渗透剂的氯化钠。

在本发明的范围内对于某些变体方案有利的是，如果除了形成基质的载体物质之外和任选地还除了在基质核中作为进一步的佐剂的其它佐剂之外，基质-膜衣片剂还含有润滑剂。对于片剂生产合适的润滑剂是专业人员所熟知的。作为实例可提及硬脂酸盐。在本发明的范围内，优选地使用硬脂酸镁作为润滑剂。在根据本发明的基质-膜衣片剂中，可以一定的用量在基质核中含有该润滑剂，对于 100 重量份的可水溶胀的基质而言，其相当于 0.1-5 重量份，优选为 2-5 重量份。

在根据本发明的基质-膜衣片剂中含有从妊娠牝马尿中获得的结合型雌激素天然混合物作为活性物质成分。所述结合型雌激素天然混合物通常含有一个完整系列的激素，它们以不同的浓度存在。作为激素，在这些天然混合物中通常可能含有 17- α -雌二醇、17- β -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、17- α -二氢马奈雌酮、17- β -二氢马奈雌酮、雌酮、马烯雌酮、 δ -8,9-脱氢雌酮和马奈雌酮。在此，基本的激素成分为 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢

马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮，在此特别是雌酮和马烯雌酮在含量上形成结合型雌激素天然混合物的两个主要组分。在根据本发明的基质-膜衣片剂中，结合型雌激素优选以相对于作为 100 重量%的全部基质-膜衣片剂（即包括下述的膜涂层）并且换算成天然结合型雌激素混合物的干物质计算的活性物质含量存在，其在对于具有结合型马烯雌酮的药物制剂而言的常规范围之间。作为另一种选择或者作为对于前述的干物质含量的补充，根据本发明的基质-膜衣片剂也可以用其总激素含量来表征。

在根据本发明的有利方式中，所述的结合型雌激素天然混合物不是直接例如不是直接从含 CE 的溶液提取物加工进入可水溶胀的聚合物的形成基质的载体物质之中，而是以预制的均匀干提取物的形式加到药用载体物质之上。因此，结合型雌激素天然混合物以干提取物或者固体预制剂的形式存在于分开的载体物质之上，由此将其以类似间接的方式均匀地包埋入基质之中。因此，根据本发明的基质-膜衣片剂的合适实施方案以其相对于基质核含有活性物质的预制剂的含量为特征，在此该含量，特别是在考虑到预制剂中的活性物质含量的情况下，可以在宽的范围内变化。于此在基质核中作为活性物质成分而含有的均匀干提取物，特别是通过将水溶液喷涂至最初为粉末和/或颗粒形式的药用载体物质之上并干燥，并且在药用载体物质之上以均匀的分配方式进行预制的结合型雌激素天然混合物，该药用载体物质选自微晶纤维素或者微晶纤维素与乳糖的混合物。关于含有活性物质的预制剂的进一步详细情况在下文与根据本发明用于生产基质-膜衣片剂的方法相关地给出。

另外，根据本发明的基质-膜衣片剂以此为特征，即其具有膜涂层，因此其具有包裹基质核的涂层。根据本发明，该涂层由膜组分构成，其必需包括至少一种疏水性药用成膜剂和可选择地另外包括药用软化剂和/或成孔剂。

在本发明的范围内，合适的疏水性药用成膜剂特别是那些具有差的水溶性，且其通过添加亲水性附加料或者成孔剂可造成膜衣的溶解的成膜剂。所述疏水性药用成膜剂的实例为聚甲基丙烯酸酯或者聚甲基丙烯酸酯的衍生物。在本发明的范围内，优选的疏水性药用成膜剂为聚甲基

丙烯酸酯。

在本发明的范围内，合适的软化剂特别是那些可改善膜衣的可塑性和导致膜衣的亲水化或者作为成孔剂起作用的软化剂。

在本发明的范围内，优选的软化剂的实例为柠檬酸三乙酯。

在本发明的范围内，合适的成孔剂特别是那些通过水或水性介质而容易地溶解开来或者完全溶解，且通过从膜衣中溶解出来而形成孔的成孔剂。所述成孔剂的实例为 6000 型的聚乙二醇（PEG 6000）或者羟丙基甲基纤维素（HPMC）类型的成孔剂。这些成孔剂在本发明的范围内是优选的。

在根据本发明的基质-膜衣片剂的优选实施方案中，这些片剂以此为特征，即涂层含有作为疏水性药用成膜剂的聚甲基丙烯酸酯、作为软化剂的柠檬酸三乙酯和作为成孔剂的聚乙二醇 6000（PEG 6000）和/或 HPMC，以及任选地还有滑石。在这种变化形式中，相对于作为 100 重量%的基质核，涂层例如含有 0.1-1 重量%的聚甲基丙烯酸酯、0.05-0.5 重量%的柠檬酸三乙酯和 0.01-0.5 重量%的聚乙二醇 6000 和/或 0.01-0.5 重量%的羟丙基甲基纤维素。

根据本发明，基质-膜衣片剂可以不同的片剂强度存在。特别合适的基质-膜衣片剂是，其具有包括涂层在内的总重量为 0.3 毫克、0.625 毫克、0.9 毫克、1.25 毫克或 2.5 毫克的片剂强度。根据本发明的基质-膜衣片剂在此可以分别根据片剂强度而具有不同的对于作为活性物质含有的结合型雌激素天然混合物的释放特性。在本发明的一个变化形式中，对于 0.3 毫克和 0.625 毫克的片剂强度而言，根据本发明的基质-膜衣片剂具有这样的释放特性，即以雌酮和马烯雌酮的总和为标准而测量的活性物质的释放为 2 小时内释放 19-49%、5 小时内释放 66-96%和 8 小时之后释放>80%。在本发明的另一个变化形式中，对于 0.9 毫克和 0.625 毫克的片剂强度而言，根据本发明的基质-膜衣片剂具有这样的释放特性，即以雌酮和马烯雌酮的总和为标准而测量的活性物质的释放为 2 小时内释放 12-37%、5 小时内释放 57-85%和 8 小时之后释放>80%。在本发明的其它变化形式中，对于 1.25 毫克和 2.5 毫克的片剂强度而言，

根据本发明的基质-膜衣片剂具有这样的释放特性，即以雌酮和马烯雌酮的总和为标准而测量的活性物质的释放为 2 小时内释放 3-22%、5 小时内释放 37-67%、8 小时内释放 6-96%和 12 小时之后释放>80%。

另外如果希望，根据本发明的基质-膜衣片剂可以附加地具有常用的糖衣。糖衣用于密封片剂的目的以便对抗空气和湿度。糖衣可以常用的量涂覆在基质-膜衣片剂之上，即以足够满足前述目的的用量。

本发明也涉及生产上述根据本发明的基质-膜衣片剂的方法。用于生产所述的根据本发明的基质-膜衣片剂的方法以此为特征，即

- (a) 按照药用要求预制的均匀干提取物的形式存在的作为活性物质的结合型马雌激素天然混合物，其中，所述干提取物含有每单位量的载体材料所规定的标准化的天然结合型马雌激素混合物的活性物质成分（相对于主要激素成分），并且活性物质成分通过由水溶液喷涂至粉末和/或颗粒形式的药用载体物质之上并干燥而进行涂覆，药用载体物质选自微晶纤维素或者微晶纤维素与乳糖的混合物，
- 和至少一种形成凝胶的药用聚合物载体物质以及任选地一种或多种其它的药用佐剂，形成凝胶的药用聚合物载体物选自纤维素和/或淀粉衍生物，所述其它的药用佐剂选自以微晶纤维素形式存在的附加的载体物质、水溶性渗透剂和任选地还有粘合剂和/或润滑剂，相互混合可同时或者以任意的顺序进行，如果希望也可以添加聚合物溶液，优选为羟丙基甲基纤维素溶液或者羟丙基甲基纤维素溶胶。
- (b) 将(a)中获得的、任选地已经粒化的混合物随后在成片剂机中压制成基质核，和
- (c) 将(b)中获得的基质核用由膜组分构成的涂层进行涂覆，该膜组分包括至少一种疏水性药用成膜剂和另外任选地包括药用软化剂和/或成孔剂。

通过将载体物质和佐剂与含有激素的活性物质在合适的混合器中进行混合，和任选地在合适的装置中并例如于添加聚合物如 HPMC（以溶

液或者溶胶的形式，例如 1-5%) 的情况下进行粒化，从而进行根据本发明的基质片剂或者基质片剂核的生产。将颗粒用合适的量的润滑剂在合适的混合器中进行混合，并随后在合适的成片剂机上压制。

在用于生产根据本发明的基质-膜衣片剂的根据本发明方法的范围内，使用有利的干提取物作为预制剂，其含有结合型雌激素天然混合物作为在固体载体物质之上的均匀分配的活性物质成分，随后将对其进行进一步的描述。

本发明使用以固体的、能流动的干提取物形式存在的药物预制剂来用于成片剂过程，其特征在于

- (a) 每单位量的载体材料所规定的、标准化的天然结合型马雌激素混合物的活性物质成分（相对于主要激素成分），其中
- (b) 活性物质成分通过由水溶液喷涂至粉末和/或颗粒形式的药用载体物质之上并干燥而进行涂覆，药用载体物质选自微晶纤维素或者微晶纤维素与乳糖的混合物。

结合型马雌激素为不同结合形式的雌激素的混合物，这些雌激素是从妊娠牝马尿中获得的。两个基本的主要成分为雌激素硫酸钠和马烯雌酮硫酸钠。第三个重要成分为 17- α -二氢马烯雌酮硫酸盐。此外，17- α -雌二醇硫酸钠和 17- β -二氢马烯雌酮硫酸钠也是重要的。结合型雌激素 (CE) 通常含有 52.5-61.5 重量%的雌激素硫酸钠、22.5-30.5 重量%的马烯雌酮硫酸钠、13.5-19.5 重量%的 17- α -二氢马烯雌酮硫酸钠、2.5-9.5 重量%的 17- α -雌二醇硫酸钠和 0.5-4 重量%的 17- β -二氢马烯雌酮硫酸钠。雌激素硫酸钠和马烯雌酮硫酸钠总比例通常在 79.5-88 重量%的范围之间。游离型雌激素如雌酮、马烯雌酮和 17- α -二氢马烯雌酮的总含量通常总计不超过 1.3 重量%。前述的百分数标明涉及所谓的“标记含量”，其通常可以根据欧洲药典 2001 或者类似于 USP (美国药典) 而通过气相色谱特性曲线并与参考溶液相对照来确定和计算。

天然结合型马雌激素混合物中含有的激素的活性物质含量通常标准化至主要激素成分，其中于一般情况下将其换算为三种主要成分雌

酮、马烯雌酮和 17- α -二氢马烯雌酮的总和，有时也可将其换算为这三种主要成分和附加地还有 17- α -雌二醇与 17- β -二氢马烯雌酮的总和（各结合型激素和游离型激素）。

在本发明的合适的实施方案中，药物预制剂以此为特征，即若计算成来自妊娠牝马尿的含有天然结合型马雌激素混合物的提取物的干物质（TS）（总激素含量包括游离型雌激素和其它的固体物质），则活性物质含量相对于预制剂中药用载体物质的用量而言在 0.25-0.70 克 TS/g 载体物质的范围之间，优选在 0.28-0.64 克 TS/g 载体物质的范围之间。

相对于预制剂中药用载体物质的量，将药物预制剂的活性物质含量（总激素含量包括游离型雌激素）计算为天然马结合型雌激素（CE）混合物的含量，由此活性物质含量在 35-100 毫克 CE/g 载体物质的范围之间，优选在 43-90 毫克 CE/g 载体物质的范围之间。

在通过将 CE 活性物质成分由水溶液喷涂至选自微晶纤维素的粉末和/或颗粒形式的药用载体物质之上，或者喷涂至至少一种这样的微晶纤维素与乳糖的混合物之上进行的干燥之后，所获得的药物预制剂由于生产限制可能仍具有微小比例的剩余湿度。在此，剩余湿度的比例通常在所使用的干燥方法中通常的最大值的范围内。因此，相对于作为 100 重量%的全部预制剂（换算为干物质的活性物质含量、药用载体物质和考虑了剩余湿度部分的总和），药物预制剂中的剩余湿度特别地最大为约 3.0 重量%，优选地最大为约 1.0 重量%。

将根据本发明所使用的药物预制剂的活性物质含量计算为总激素含量（所有结合型与游离型激素的总和），由此活性物质含量在每克药用载体物质含有约 35-100 毫克的范围之间，优选在每克药用载体物质含有约 43-90 毫克的范围之间。

根据本发明所使用的药物预制剂的合适实施形式以此为特征，即在活性物质成分中以下列比例含有结合型激素（各以硫酸酯的钠盐形式），特别是结合型主要激素：52.5-61.5%的雌酮、22.5-30.5%的马烯雌酮、13.5-19.5%的 17- α -二氢马烯雌酮、2.5-9.5%的雌二醇、0.5-4.0%的

17- β -二氢马烯雌酮。

此外，在根据本发明所使用的药物预制剂的一个有利变化形式中，预制剂中的雌激素总份额在最大每克药用载体物质约2-3毫克的范围之间。在预制剂的活性物质含量中的游离型激素的份额优选地相对于激素总含量（所有结合型与游离型激素的总和）低于5重量%。分别依照用于生产根据本发明所使用的药物预制剂而使用的含有激素的水溶性提取物的加工，相对于总激素含量的游离型激素比例也可以明显地低于此，例如低于2重量%。

现在令人惊讶地表明，通过采用流化床技术将从PMU中获得的CE溶液提取物喷涂至某些药用载体物质之上，例如微晶纤维素或者这种微晶纤维素与乳糖的混合物，结合型激素可以均匀地涂覆在这些载体物质上，并由此获得的固体的、能流动的干提取物有利地适合于生产固体盖伦氏形式例如片剂。特别地，根据本发明所使用的药物预制剂以干提取物的形式均匀地分配和压制进片剂之中，优选为基质片剂，在此可以获得预期的释放特性。在此也令人惊讶地表明，通过依照载体物质或载体物质混合物的水溶性来选择药用载体物质，可以有利地影响经压制而存在于基质片剂之中的结合型激素的释放速度。在此，药用载体物质或者载体混合物的类型和组成，例如微晶纤维素和乳糖的类型和特性，特别有利地影响活性物质颗粒的粒度和孔隙度以及粒度分布，有利地影响所获得的药物预制剂可压制性的质量，并随后影响结合型激素从借助这种药物预制剂生产出的基质片剂中的释放特性。另外，除了前述的选择出的药用载体物质或者载体物质混合物之外，在根本发明所使用的药物预制剂之中也可以微小的量存在微量的其它常用的成片辅助剂或者稳定剂，由此，能够对于在药物预制剂或者由其生产出的固体药物制剂（如片剂，特别是基质片剂）中激素的释放特性及其稳定性产生进一步的影响。这样的成片辅助剂为例如填充剂、崩解剂、分裂促进剂或分裂加速剂、干粘剂、干燥剂或吸收剂、滑移剂（例如流动性调节剂、润滑剂或脱模剂）。

这些作为实例所述的成片辅助剂或者还有其它对于专业人员而言

熟知的和通常在片剂生产中使用的佐剂可以最多以这样的含量混合到根据本发明所使用的预制剂之中，即它们也以这样的含量存在于制备好的基质片剂中。

根据本发明所使用的预制剂对于产生结合型马雌激素天然混合物的固体盖伦氏形式（特别是例如片剂或者优选为基质片剂）的有效可用性形成在生产用于治疗性地或者预防性地施用于患者的真正固体盖伦氏形式中的一个重要部分步骤，并且其除了其它因素之外也基于所选择的粉末和/或颗粒形式的药用载体物质的类型，这些药用载体物质即特别为选自微晶纤维素的药用载体物质和可选择地在与微晶纤维素的混合物中使用的乳糖。如果在根据本发明所使用的药物预制剂中的药用载体物质是微晶纤维素，这些微晶纤维素可以是单一类型的微晶纤维素，或者也可以是不同类型微晶纤维素的混合物。本发明的另一个变化形式含有微晶纤维素与乳糖的混合物，其各自以粉末和/或颗粒的形式存在。在根据本发明所使用的预制剂的一个变化形式中，于作为载体物质存在的微晶纤维素与乳糖的混合物之中，其混合比例可以在宽的范围内变化，但是在此应当合适地注意到微晶纤维素的用量不低于 60 重量%，优选地不低于 80 重量%，而乳糖的含量不高于 40 重量%，优选地不高于 20 重量%。如果微晶纤维素与乳糖的重量比在 8:2-6:4 的范围之间，优选在 7.5:2.5-6.5:3.5 的范围之间，那么这就给出了微晶纤维素与乳糖的合适比例。在一个根据本发明所使用的预制剂的实施例案中，微晶纤维素与乳糖的混合比例总计为约 7:3 的重量比。

微晶纤维素以不同规格的作为药用基本材料而商购可得，例如作为 Avicel[®]（例如 Lehmann & Voss 合伙公司，汉堡，德国），特别是作为 Avicel[®]-类型 PH 101、PH 102、PH 102 SCG 或 PH 103。作为 Avicel[®]而商购可得的用于药物目的微晶纤维素通常具有下述的一般规格：水含量低于 5 重量%（类型 PH 103：低于 3 重量%）；灰份低于 10；折射率为 1.55；pH（分散）5.5-7.0；对于下列类型的平均粒度

类型	PH 101	PH 102	PH 102 SCG	PH 103
	50 μ m	100 μ m	130 μ m	50 μ m

和如下的粒度分布:

类型	PH 101	PH 102	PH 102 SCG	PH 103
250 μm	< 1%	< 8%	< 8%	< 1%
150 μm			> 23%	
75 μm	< 30%	> 45%	> 63%	< 30%。

另外的、根据本发明可使用的、商购可得的用于药物目的微晶纤维素以商品名 Vivapur[®]例如以类型 Vivapur[®] 101 或 Vivapur[®] 12 销售(例如 J. Rettenmaier & Söhne 有限责任和合伙公司, Rosenberg, 德国),。Vivapur[®] 101 通常具有例如下列的一般规格: 干燥损失最大为 6 重量%; 聚合度(同一性) < 350; 堆比重为 0.26-0.32 g/ml; 粒度分布: d_{10} : < 30 μm , d_{50} : 40-70 μm , d_{90} : > 80 μm ; 筛分分析(空气射流筛上的剩余物): > 250 μm 的最多为 1 重量%, > 75 μm 的最多为 30 重量%, > 32 μm 的至少为 50 重量%; pH 为 5.0-7.0; 硫酸盐灰份最多为 0.05 重量%。Vivapur[®] 12 通常具有例如下列的一般规格: 干燥损失最大为 6 重量%; 堆比重为约 0.35 g/ml; 夯实体积为约 1.9 ml/g; 平均粒度为 160 μm ; 粒度分布: d_{10} : < 30 μm , d_{50} : 40-70 μm , d_{90} : > 80 μm ; 筛分分析(空气射流筛上的剩余物): 400 μm 的最多为 1 重量%, 160 μm 的最多为 50 重量%, 50 μm 的至少为 70 重量%。

乳糖同样可作为药用基本材料以白色的、经筛选的、结晶的、无气味的、在水中易溶和在乙醇中实际上不溶的粉末形式而商购可得, 例如作为 Capsulac[®] (Meggle 公司), 特别是作为 Capsulac[®] 60 或者 Capsulac[®] 200。作为 Capsulac[®] 60 商购可得的用于药用目的的乳糖通常具有下列规格: 酸或碱反应性物质最多为 0.4 ml 0.1 n 氢氧化钠溶液; 比旋光为 54.4°-55.9°; 水(DAB)为 4.5-5.5 重量%; 干燥损失最大为 0.5 重量%; 硫酸盐灰份最多为 0.1 重量%; 灼烧残渣最多为 0.1 重量%; 粒度分布(振动筛分, 25 克, 10 分钟): < 100 μm 的最多为 10 重量%, < 630 μm 的至少为 97 重量%。作为 Capsulac[®] 200 (类型 EP D 80) 商购可得的用于药用目的的乳糖通常具有下列规格: 酸或碱反应性物质最多为 0.19 ml 0.1 n 氢氧化钠溶液; 比旋光为 55.4°; 总水含量为 5.39

重量%；干燥损失为 0.17 重量%；硫酸盐灰份为 0.04 重量%；灼烧残渣为 0.04 重量%；粒度分布（空气射流筛分，10 克，2 分钟）：< 32 μm 的为 45-75 重量%，< 100 μm 的至少为 90 重量%。

在合适的实施方案中，根据本发明所使用的预制剂可以用其它参数来表征，例如粒度分布、平均粒度、颗粒的孔隙度、平均堆重量（堆比重）和/或散装体积。

合适的根据本发明所使用的药物预制剂具有例如在 1.8-3.0 ml/g 的范围内的平均散装体积。根据本发明所使用的药物预制剂的平均堆重量（堆比重）例如在 0.3-0.6 g/ml 的范围内。在另一个可替代形式中，根据本发明所使用的药物预制剂以此为特征，即各相对于作为 100 重量%的筛分级份的总和，预制剂具有通过筛分分析而以依赖于筛孔宽度的用百分比表示的过筛总量来表征的粒度分布，即当筛孔宽度为 500 μm 时通过 100 重量%的颗粒，当筛孔宽度为 250 μm 时通过至少 98 重量%的颗粒，当筛孔宽度为 160 μm 时通过约 65-99.5 重量%的颗粒，当筛孔宽度为 125 μm 时通过约 35-87 重量%的颗粒，当筛孔宽度为 63 μm 时通过低于 23 重量%的细小部分。作为另一种选择，根据本发明所使用的药物预制剂以此为特征，即各相对于作为 100 重量%的筛分级份的总和，预制剂具有通过筛分分析并依赖于筛孔宽度来表征的粒度分布，即约 0.15-最多 2 重量%的颗粒大于 250 μm 的筛孔宽度，约 3-31 重量%的颗粒大于 160 μm 的筛孔宽度，约 8-36 重量%的颗粒大于 125 μm 的筛孔宽度，和颗粒的细小部分在筛孔宽度为 63 μm 时为约 3-最多 23 重量%。根据本发明所使用的药物预制剂的平均粒度合适地在 50-250 μm 的范围内，优选地在 75-150 μm 的范围内。

本发明此外也描述了用于生产前述的根据本发明所使用的干提取物的方法，该干提取物来自结合型马雌激素天然混合物，特别是来自从妊娠牝马尿中获得的结合型雌激素的混合物，在此通过这些干提取物可制备结合型雌激素天然混合物的药物预制剂，这些药物预制剂适用于生产例如用来生产片剂的固体盖伦氏形式，特别是如果希望也可用于直接成片剂过程。以固体的、能流动的并具有上文对于成片剂过程而规定的

特性的干提取物的形式来生产根据本发明所使用的药物预制剂，该生产方法以此为特征，即将含有天然结合型马雌激素混合物作为活性物质的水溶液以这样的用量喷涂于在流化床装置中流体化的粉末和/或颗粒形式的药用载体物质之上，这些药用载体物质选自微晶纤维素或者微晶纤维素与乳糖的混合物，这样的用量相当于在药物预制剂中按希望规定的、（相对于主要激素成分）标准化的活性物质含量，并将所获得的含有活性物质的颗粒进行干燥。

在该方法中可使用的微晶纤维素类型和乳糖类型已经在上文与根据本发明所使用的药物预制剂联系在一起进行了描述。

对于获得干提取物的方法可以使用在宽的范围内变化 CE 浓度的含有 CE 的从任意来源的 PMU 中获得的水溶性提取物，这些提取物可以通过上文对于 PMU 方面的现有技术所描述的处理方法来获得，特别是通过在 WO 98/08526 中描述的或者类似的方法并使用半极性优选为非离子型半极性吸附树脂。根据 CE 的浓度和任选地根据残留在该提取物中的伴随物质的浓度，该水性提取物可以通过进一步去除溶剂来进行浓缩，或者通过进一步添加水或可与水混合的有机溶剂如低级脂肪醇，调整至在应用于生产所用干提取物的本方法时所希望的活性物质含量。

因此在用于获得干提取物的方法的一个变化形式中，含有所用活性物质的水溶液除了水之外还含有其它的可与水混合的有机溶剂，特别是还含有一种或多种低级脂肪醇作为附加的溶剂。合适的低级脂肪醇特别为具有 1-4 个碳原子的低级脂肪醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇或 n-丁醇。优选的为甲醇、乙醇或异丙醇。这些有机溶剂特别是醇也可以相互的混合物形式作为水溶液的附加溶剂来添加。在水溶液中，可与水混合的有机溶剂部分特别是醇部分的含量可以在一定的范围内，正如在 WO 98/08526 中描述为合适的含量。其它的任选地合适的可与水混合的溶剂酮或者水溶性的醚同样在 WO 98/08526 中进行了描述。

在用于生产所用干提取物的方法中使用含有活性物质的水溶液即 CE 提取物溶液或浓缩液当然是优选的，其为尽可能不含有机溶剂的、对于盖伦氏的进一步加工合适的 CE 水溶液，即基本上为水性的 CE 溶液，或

者尽可能不含有机溶剂的 CE 浓缩液。在此，结合型雌激素天然混合物的纯水溶液或浓缩液是非常优选的。

用于生产所用干提取物的方法的合适实施变化形式以此为特征，即所使用的水溶液以天然马结合型雌激素混合物的干物质计算的活性物质含量（总激素含量包括游离型雌激素和其它的固体物质），其相对于作为 100 重量%的水溶液而言在约 3.5-20 重量%的范围内。相对于作为 100 重量%的水溶液而言，计算成结合型马雌激素天然混合物的干物质的水溶液中的活性物质含量优选地在约 3.5-14.5 重量%的范围内。如果将在用于生产干提取物的方法中所使用的水溶液的活性物质含量计算为总激素含量（包括游离型雌激素），所使用的水溶液则具有这样的活性物质含量，即活性物质含量在每克水溶液含有 10-100 毫克的范围内，优选地在每克水溶液含有 10-40 毫克的范围内。

如果在用于生产干提取物的方法中使用浓缩液作为水溶液，浓缩液则合适地具有以天然结合型马雌激素混合物的干物质计算的活性物质含量（总激素含量包括游离型雌激素和其它的固体物质），即活性物质含量相对于作为 100 重量%的浓缩液而言在大于 20 重量%的范围内。如果将在用于生产干提取物的方法中所使用的水浓缩液的活性物质含量计算为天然马结合型雌激素（CE）混合物的总激素含量（包括游离型雌激素），因此所使用的浓缩液合适地具有这样的活性物质含量，即活性物质含量大于每克浓缩液（100 重量%）含有 40 毫克。

在用于生产干提取物的方法中使用水溶液是合适的，在该水溶液中含有的干物质而言在 18-31 重量%的范围内。

生产根据本发明所使用的结合型雌激素天然混合物的干提取物或者预制剂，特别是从妊娠牝马尿中获得的结合型雌激素的混合物的干提取物或者预制剂，用于实施该生产的方法可以在本身任意的、常规的流化床干燥装置特别是在制药业中使用的流化床干燥装置之中进行。合适的流化床装置例如为流化床装置“Strea I”。在用于生产干提取物的方法中，将粉末或颗粒形式的药用载体物质例如结晶纤维素或结晶纤维

素与乳糖的混合物以预先计算出的生产量放置于流化床装置中，并借助于空气流进行流体化。随后将含有结合型雌激素天然混合物作为活性物质的水溶液以相当于在预制剂中所希望的活性物质含量的用量喷涂至载体物质之上，并将获得的含有活性物质的颗粒进行干燥。

该方法在此既可以连续的方式也可以不连续的方式在加料工厂中实施，以及除了所用载体物质的类型和用量之外或者说除了所用水溶液的类型、用量和活性物质含量之外，该方法另外还可以通过下列对于流化床技术方面的专业人员熟知的操作参数来加以控制，例如进气和出气温度、供给和排出空气流的量、水溶液喷涂的速度，以及当采用连续的实施方式时也可通过固体物质输入和产物输出的速度或者说产物在流化床装置中的停留时间来调节。

在用于生产干提取物的方法的一个适宜的变化形式中，例如依靠出气温度调节的在流化床装置中流体化的预制剂-产物的温度在 25-60℃ 的范围内，优选在 45-55℃ 的范围内。在用于生产干提取物的方法的一个实施例中，依靠出气温度调节的在流化床装置中流体化的预制剂-产物的温度在约 45-55℃ 左右。

在用于生产干提取物的方法的一个适宜的变化形式中，例如通过相对出气湿度调节的流化床装置中的过程湿度在 50-80% r. h. (r. h. = 相对湿度) 的范围内。

在用于生产干提取物的方法的一个适宜的变化形式中，例如将含有所用活性物质的水溶液以 20-50 g/min 的喷涂速度喷涂至在流化床装置中流体化的粉末和/或颗粒形式的药用载体物质之上。

生产根据本发明所使用的结合型雌激素天然混合物的干提取物或者预制剂，特别是从妊娠牝马尿中获得的结合型雌激素的混合物的干提取物或者预制剂，在施行该生产方法时于合适的实施变化形式中使用粉末和/或颗粒形式的载体物质，这些载体物质以特定的颗粒特性为特征，因此其可以用于有针对性地控制干提取物产物或者预制剂产物的颗粒特性。与对于表征以此为基础生产出的干提取物产物或者预制剂产物时一样，下列参数可用作对于所用粉末或者颗粒形式的载体物质的颗粒

特性合适的参数，例如粒度分布、平均粒度、颗粒的孔隙度或者平均堆重量，以及专业人员在实际情况中认为合适的其它参数。然后提供几个这些颗粒参数的合适范围以便有所指向。

在用于生产干提取物的方法的一个有利变化形式中，使用粉末和/或颗粒形式的药用载体物质特别是微晶纤维素，各相对于作为 100 重量%的筛分级份的总和而言，该药用载体物质具有通过筛分分析而以依赖于筛孔宽度的用百分比表示的过筛总量来表征的粒度分布，即当筛孔宽度为 500 μm 时通过 100 重量%的颗粒，当筛孔宽度为 250 μm 时通过至少 99 重量%的颗粒，当筛孔宽度为 160 μm 时通过约 85-95 重量%的颗粒，当筛孔宽度为 125 μm 时通过约 70-80 重量%的颗粒，当筛孔宽度为 63 μm 时通过约 50 重量%以内的细小部分。特别合适的在用于生产干提取物的方法中使用的粉末和/或颗粒形式的药用载体物质（特别是微晶纤维素）在此具有 50-130 μm 的平均粒度。在该方法中使用的粉末和/或颗粒形式的药用载体物质（特别是微晶纤维素）例如具有约 25-35 g/ml 的堆重量（堆比重）。此外，在该方法中使用的粉末和/或颗粒形式的药用载体物质（特别是微晶纤维素）以此为特征，即水含量（干燥损失）总计为最大约 6 重量%。

根据用于生产干提取物的方法，以有利的方式制备用于生产药物的起始材料，该药物含有来自 PMU 的结合型雌激素天然混合物作为活性成分，该起始材料适合作为具有突出品质的干提取物或者预制剂，这种品质有利于通过直接成片剂过程来进一步加工。

用于生产干提取物的方法和根据本发明所使用的预制剂具有一系列的优点，特别是相对于其它的方法时。可以对于具有很小激素浓度的含有 CE 的水性提取物进行加工。与在对所述含有 CE 的提取物进行常规的喷涂干燥时所观察到的相反，在流化床生产干提取物的方法中不会观察到不希望的粘附现象，例如粘附在喷嘴上。所使用的水性提取物中的宝贵激素组分的热负荷在流化床生产干提取物的方法中是非常小的。含有 CE 的水性提取物的粘附特性（如成团性）比在其它干燥方法（如单罐技术）中会造成更少的负担。相对于在真空干燥器中的操作方法等等，

用于生产干提取物的方法是可连续进行的方法，而且其（既在连续的也在不连续的操作方式中）允许更大液体量的涂层而不会有过多的湿度。在用于生产干提取物的方法中，不仅关于激素浓度而且关于伴随物质浓度而对于提取物的较大的多样性进行处理。由此，该方法可以非常好地解决由于PMU起始材料的天然变化而造成的在使用大型机器的技术实践中有待克服的问题。现已表明，通过在流化床技术的帮助下将激素浓缩液喷涂至根据本发明所使用的载体物质之上，例如微晶纤维素或者任选地为微晶纤维素与乳糖的混合物，可以将结合型雌激素均匀地涂覆在载体物质之上。根据该方法生产出的并以固体的、能流动的干提取物的形式存在的预制剂是非常稳定的粉末或者颗粒形式的含有激素的产物，其可以令人惊讶的良好方式均匀地分配和压制进基质片剂之中。因此，这就使得能够从根据本发明所使用的药物预制剂以简单的方式制造出具有所希望的释放特性的基质片剂。

在成片剂过程中使用预制剂，例如在直接成片剂过程中，任选地也在事先的粒化过程（例如用羟丙基甲基纤维素溶液或溶胶）中，该有效的根据本发明的预制剂的使用对于生产用于治疗性地或者预防性地施用于患者的合适的固体盖伦氏形式作出了重要的贡献。在此，对于预制剂的生产而选择出粉末或颗粒形式的用于结合型雌激素的药用载体物质，即特别是选自微晶纤维素和可选择地在与微晶纤维素的混合物中使用的乳糖的药用载体物质，这些药用载体物质的特性对于根据本发明的基质-膜衣片剂的质量而言是重要的。特别优选的是将微晶纤维素与乳糖的混合物在预制剂中用作对于结合型雌激素的载体物质，它们各以粉末或颗粒的形式存在。当优选地使用微晶纤维素与乳糖的混合物作为载体物质时，其混合比例可以在宽的范围内变化。合适的微晶纤维素与乳糖的混合比例已在前述中给出。在根据本发明用于产生基质-膜衣片剂的预制剂的实施案例中，微晶纤维素与乳糖的混合比例总计为约 7:3 的重量比。

微晶纤维素可作为不同规格的药用基质而商购可得，这已经在前文进行了描述，例如作为 Avicel® 或 Avicel® PH 102。同样地，乳糖也可

作为药用基质而商购可得，例如作为 Capsulac[®]，特别是作为 Capsulac[®] 60，这同样也已经在前文进行了描述。

鉴于前述的说明，根据本发明的基质-膜衣片剂可以下述的方法来进行制造，即使用本身通常的盖伦氏操作方式来生产基质片剂核，例如通过成片剂过程如直接成片剂过程，并随后将基质片剂核用膜涂层进行加涂层，和最后任选地涂覆上糖衣。通过在合适的装置中将由例如聚甲基丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯衍生物（例如 Eudrojet, RL 30D）、PEG 6000、柠檬酸三乙酯、滑石和任选地还有羟丙基甲基纤维素所构成的悬浮液涂覆在基质核上，可以将基质片剂核装配上膜涂层。最后，在装配了膜涂层的基质-膜衣片剂上还可以附加地以通常的盖伦氏操作方式来涂覆上糖衣。

下述的实施例应当可更详细地解释本发明，但是不会限制其范围。

实施例

实施例 1:

在流化床装置中干燥或者生产具有含激素的活性物质的预制剂，以及激素总结表

进行一系列的试验，其目的是通过干燥来自妊娠牝马的尿浓缩液而产生出含有激素的活性物质。在此，必须使用具有这样的形式的结合型激素，即其可保证激素的化学稳定性并使激素能够被加工进片剂中。使用从亚洲的收集活动中获得的尿浓缩液（浓缩的妊娠牝马尿（= PMU）的水溶液），并用其干物质的量和激素浓度来表征。该尿浓缩液在使用之前先根据 WO 98/08526 的方法加工，以便去除不希望的伴随物质如尿素、HPMF 和甲酚。

在这些试验中表明，通过采用流化床技术将激素浓缩液喷涂在载体物质如微晶纤维素或者微晶纤维素与乳糖的混合物之上，可以将结合型激素均匀地涂覆在佐剂之上。

将从收集活动中制备得到的尿浓缩液喷涂在微晶纤维素或者微晶纤维素与乳糖的混合物之上，由此将激素涂覆在载体或者载体物质混合

物之上。该过程在流化床成粒机中进行。活性物质颗粒的粒度和孔隙度通过进气和出气温度以及喷涂速度调节。用于该过程的参数有，产物温度（根据出气温度调节）调整至 25-55℃，以及过程湿度（通过相对出气温度来调节）调整至 50-80%相对空气湿度。相应地选择喷涂速度以便保证前述的范围。

为了生产结合型雌激素天然混合物的干提取物，在这些试验中使用流化床装置（Strea 1），用此装置每装一次料可以生产出约 1 kg 的干提取物。通过顶部喷涂方法将含有结合型雌激素天然混合物的水溶性提取物引进到流化床装置中。其它的技术设备包括：

- Sartorius 天平/6.2 kg/ LC6200S-0D2 型，
- 具有泵头 Pumpenkopf 7518-10 的软管泵 Schlauchpumpe Masterflex 07523-27，
- Mettler Toledo 的 HR 73 型的湿度测量器。

用含有结合型雌激素天然混合物的水溶性提取物在流化床装置中进行这些试验，这些结合型雌激素天然混合物来源于根据 W0 98/08526 中描述的方法而加工的在亚洲的收集活动，在此含有激素的水性提取物具有下列的激素含量：

试验 1: TS = 9.2 重量%

试验 2: TS = 15.9 重量%

试验 3: TS = 19.3 重量%

试验 4: TS = 9.2 重量%。

在其它试验中使用具有 TS = 11.8 重量%（试验 5）或者 TS = 9.9 重量%（试验 6）的含有 CE 的水溶性提取物。水溶性提取物都具有结晶或油性沉淀物，但是它们并不明显影响处理过程的均质性。水溶性提取物只具有相对较低的激素含量，所以将干提取物调整至每克干提取物含有 45 毫克结合型雌激素的这一理论额定含量。

使用下列物质作为对于结合型雌激素天然混合物的载体物质：

- Avicel PH 102，
- Capsulac 60。

试验的实施

在预置的 570-680 克载体物质的基层上生产具有每克干提取物含有 45 毫克结合型雌激素的含量的干提取物。

试验 1:

所使用的提取物: 4023.1 克; TS = 9.2 重量%;
密度: 1.0365 g/L; CE = 12.14 g/L
基层: 677.0 克 Avicel PH 102
喷涂速率: 40-50 g/min (大致平均值)
相对出气湿度: 70-80%
出气温度: 32-34℃

试验 2:

所使用的提取物: 2400.0 克; TS = 15.9 重量%;
密度: 1.0662 g/L; CE = 20.86 g/L
基层: 661.9 克 Avicel PH 102
喷涂速率: 40-50 g/min (大致平均值)
相对出气湿度: 70-80%
出气温度: 32-34℃

试验 3:

所使用的提取物: 1904.6 克; TS = 19.3 重量%;
密度: 1.0662 g/L; CE = 20.86 g/L
基层: 574.8 克 Avicel PH 102
喷涂速率: 40-50 g/min (大致平均值)
相对出气湿度: 70-80%
出气温度: 32-34℃

所有这 3 个试验都顺利进行。喷涂时间在试验 1 中为 83 分钟, 在

试验 2 中为 46 分钟，和在试验 3 中为 35 分钟。

试验 4:

所使用的提取物: 4023.1 克; TS = 9.2 重量%;

密度: 1.0365 g/L; CE = 12.14 g/L

基层: 677.0 克 Avicel PH 102

喷涂速率: 40-50 g/min (大致平均值)

相对出气湿度: 50-60%

出气温度: 35-40℃

该试验是试验 1 的重复，应当通过其验证是否可以通过减少喷涂速率而制备更细腻的干提取物。筛分分析证实该干提取物相对于在试验 1 中获得的干提取物而言更细腻（见试验结果的总结）。

其它的试验可以与试验 1-3 类似的方法用 Avicel PH 102（试验 5）或者 Avicel PH 102 和 Capsulac 60 的混合物（重量比 7:3；试验 6）来进行。

试验结果

试验 1-4 中激素总结表的详细结果概括在表 I-IV 之中。

基本证明，当使用 570 克-680 克 Avicel PH 102 基层作为载体物质时可能连续地和快速地进行提取物的涂覆（试验 1-3）。当使用的提取物用量为 1900-4023 克时，该试验的喷涂时间为 35-83 分钟。由此得出这样的涂覆量，即每克 Avicel 具有 0.55 克-0.64 克来自提取物的固体物质（平均值: 0.59 克）。

为了在另一试验（试验 5）中保持预先规定的每克干提取物含有 45 毫克结合型雌激素的额定含量，或为了查明最大可涂覆的活性物质质量的界限，在该试验中将 Avicel PH 102 基层减少至 342.5 克，因此这相对于前述的试验 1-4 由此几乎减少了 50%。应当涂覆 4640 克提取物。在此直至喷涂约 1600 克的提取物能够顺利进行，因为直至这样的量如同在

量。在喷涂约 2000 克的提取物时产生 0.68 克来自提取物的固体物质每克 Avicel 的涂覆量，和在喷涂约 2500 克的提取物时产生 0.86 克来自提取物的固体物质每克 Avicel 的涂覆量。在该喷涂量之内，可以在很大程度上无问题地喷涂提取物。然后大大减少喷涂速率，因为从这一来自提取物的固体物质的量起就超过了载体物质的量，并且产物从这一点起具有了粘性。此外，该过程仍是只在 < 25% 的湿度下进行，因为添加了出气过滤器；空气量不再足以维持流化床。真正的喷涂时间总计多于 5 小时。

因此，可以概括地说，应当加工全部的提取物以造成直至 0.6 克来自提取物的固体物质每克 Avicel 的涂覆。涂覆量上限为涂覆约 0.86 克来自提取物的固体物质，这一涂覆量可以无影响地使得 Avicel PH 102 吸纳提取物。然后，喷涂涂覆的减少和剩余参数的相应调整是必需的。

试验 4 是试验 1 的重复。在此，通过改变参数（更低的喷涂速率和由此更高的出气温度与更小的出气湿度）产生更细的细末。

在附加的试验 6 中，如用试验 4 中减少了基层，以便可以调节至每克细末含有 45 毫克结合型雌激素（相对于试验 1 和试验 2 减少 > 60%）。在此附加地使用乳糖（Avicel 与乳糖的比例 = 7:3）。在该试验中，从 0.6 克来自提取物的固体物质每克 Avicel 与乳糖的混合物这一涂覆量开始将喷涂速率从 20 g/min 降低至 < 9 g/min 是必需的（当 V-140 时，界限为 0.86 克固体物质）。在这一时刻，喷涂提取物的量总计为约 40 重量%（< 1600 克）。如同已经在试验 4 中观察到的一样，在此也从约 1800 克开始出现粘性。在涂覆了 70% 的提取物的量之后中断试验，因为由于装置的关系不可能进一步降低喷涂速率（< 9 g/min）。

表 I

试验 1 的激素总结表

雌激素	总雌激素				游离型雌激素			
	溶液提取物		干提取物		溶液提取物		干提取物	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -雌二醇	0.455	4.34	1.856	4.31	0.047		0.196	
17- β -雌二醇	0.646	6.17	2.631	6.12	0.082		0.344	
17- α -二氢马烯雌酮	1.270	12.12	5.160	11.99	0.098	0.94	0.405	0.94
17- β -二氢马烯雌酮	0.322	3.07	1.323	3.08	0.019		0.077	
17- α -二氢马奈雌酮	0.057	0.54	0.229	0.53	0.007		0.021	
17- β -二氢马奈雌酮	0.031	0.30	0.215	0.50	0.000		0.000	
雌酮	6.193	59.12	25.371	58.97	0.247	2.36	1.015	2.36
马烯雌酮	2.236	21.34	9.312	21.64	0.057	0.54	0.229	0.53
δ -8,9-脱氢雌酮	0.293	2.80	1.223	2.84	0.022		0.076	
马奈雌酮	0.124	1.18	0.515	1.20	0.000		0.000	
总激素含量	11.627		47.835		0.579		2.363	
主要激素的总和 ³⁾	10.476		43.022		0.468		1.922	

- 1) 相对于 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮
- 2) 相对于来自总雌激素的 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮的总和
- 3) 激素 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮、马烯雌酮的总和

表 II

试验 2 的激素总结表

雌激素	总雌激素				游离型雌激素			
	溶液提取物		干提取物		溶液提取物		干提取物	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -雌二醇	0.826	4.46	2.085	4.49	0.087		0.223	
17- β -雌二醇	1.220	6.58	3.074	6.62	0.163		0.417	
17- α -二氢马烯雌酮	2.302	12.42	5.824	12.54	0.177	0.96	0.437	0.94
17- β -二氢马烯雌酮	0.634	3.42	1.506	3.24	0.036		0.087	
17- α -二氢马奈雌酮	0.124	0.57	0.298	0.64	0.012		0.030	
17- β -二氢马奈雌酮	0.103	0.56	0.242	0.52	0.000		0.000	
雌酮	10.835	58.47	27.056	58.28	0.423	2.28	1.056	2.27
马烯雌酮	3.934	21.23	9.957	21.45	0.092	0.50	0.223	0.50
δ -8,9-脱氢雌酮	0.529	2.85	1.348	2.90	0.016		0.079	
马奈雌酮	0.220	1.19	0.543	1.17	0.000		0.000	
总激素含量	20.727		51.933		1.006		2.562	
主要激素的总和 ³⁾	18.531		46.428		0.815		2.036	

- 1) 相对于 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮
- 2) 相对于来自总雌激素的 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮的总和
- 3) 激素 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮、马烯雌酮的总和

表 III

试验 3 的激素总结表

雌激素	总雌激素				游离型雌激素			
	溶液提取物		干提取物		溶液提取物		干提取物	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -雌二醇	1.003	4.64	2.208	4.57	0.102		0.227	
17- β -雌二醇	1.402	6.49	3.072	6.36	0.166		0.365	
17- α -二氢马烯雌酮	2.678	12.40	5.984	12.39	0.207	0.96	0.463	0.96
17- β -二氢马烯雌酮	0.633	2.93	1.432	2.96	0.038		0.091	
17- α -二氢马奈雌酮	0.118	0.55	0.232	0.48	0.021		0.031	
17- β -二氢马奈雌酮	0.045	0.21	0.057	0.12	0.000		0.000	
雌酮	12.713	58.87	28.105	58.18	0.492	2.28	1.083	2.24
马烯雌酮	4.569	21.16	10.582	21.90	0.107	0.50	0.241	0.50
δ -8,9-脱氢雌酮	0.539	2.50	1.265	2.62	0.021		0.113	
马奈雌酮	0.222	1.03	0.492	1.02	0.000		0.000	
总激素含量	23.922		53.429		1.154		2.614	
主要激素的总和 ³⁾	21.596		48.311		0.946		2.105	

- 1) 相对于 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮
- 2) 相对于来自总雌激素的 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮的总和
- 3) 激素 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮、马烯雌酮的总和

表 IV

试验 4 的激素总结表

雌激素	总雌激素				游离型雌激素			
	溶液提取物		干提取物		溶液提取物		干提取物	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -雌二醇	0.646	4.56	2.284	4.56	0.057		0.201	
17- β -雌二醇	1.093	7.71	3.798	7.58	0.151		0.531	
17- α -二氢马烯雌酮	1.876	13.23	6.367	12.71	0.134	0.94	0.484	0.97
17- β -二氢马烯雌酮	0.523	3.69	1.768	3.53	0.018		0.109	
17- α -二氢马奈雌酮	0.070	0.49	0.274	0.55	0.008		0.030	
17- β -二氢马奈雌酮	0.000	0.00	0.103	0.21	0.000		0.000	
雌酮	8.022	56.57	28.947	57.77	0.282	1.99	1.038	2.07
马烯雌酮	3.114	21.96	10.743	21.44	0.068	0.50	0.229	0.46
δ -8,9-脱氢雌酮	0.381	2.69	1.339	2.67	0.022		0.083	
马奈雌酮	0.119	0.84	0.543	1.08	0.000		0.000	
总激素含量	15.844		56.166		0.740		2.705	
主要激素的总和 ³⁾	14.181		50.109				2.057	

- 1) 相对于 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮
- 2) 相对于来自总雌激素的 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮的总和
- 3) 激素 17- α -雌二醇、17- α -二氢马烯雌酮、17- β -二氢马烯雌酮、雌酮、马烯雌酮的总和

试验结果的评价

在流化床装置中用具有不同粒度分布的载体物质生产干提取物也是没有问题的。在所有的试验中，产率测定为 90-95%。相对于 17- α -二氢马烯雌酮、雌酮和马烯雌酮，激素分布在提取物中和在细末中是始终不变的。因此，干燥不会对于激素的稳定性产生影响。剩余湿度为 3-6%

r. h.。

正如这些试验所表明的，可以在短时间内加工 2-4 kg 大剂量的含有激素的提取物，即将含有激素的提取物涂覆在载体物质之上并相应地进行干燥。要强调的是所查明的涂覆量（g 来自提取物的固体物质/g 载体物质如 Avicel）是特别重要的，以这一数量可以将来自提取物的固体物质以最大的量且无操作问题地涂覆于选择出的载体物质之上。在此确定，当例如使用 Avicel 作为载体物质时，每克 Avicel 涂覆直至约 0.6 克来自含激素的水溶性提取物的活性物质干物质是完全没有问题的（实施例 1 的试验 1、2 和 3）。

实施例 2:

成片剂过程的试验

为了测试在实施例 1 中通过流化床技术生产出的干提取物或者预制剂的进一步盖伦氏可加工性，将干提取物或者预制剂与其它的成片辅助剂混合，并压制成基质片剂。现已表明，可以将该混合物均匀地分配和压制入基质片剂中。在此令人惊讶地表明，通过依照载体物质与成片辅助剂的混合物的水溶性来选择载体物质和其它的成片辅助剂，可以对于压制在基质片剂中的结合型激素的释放速度产生确定性的影响，因此可以调整出所希望的、预先规定的释放特性。用作对于结合型雌激素的载体的载体物质（例如微晶纤维素与乳糖的混合物）的组成、活性物质颗粒的粒度和孔隙度还有粒度分布在此影响可压缩性的质量和从基质中释放出的激素的释放特性。

实施例 3:

可控制活性物质的释放的基质片剂

优选的用于生产基质片剂的预制剂由在实施例 1 中描述的作为活性物质的混合了微晶纤维素的干提取物级份构成，将活性物质在具有羟丙基甲基纤维素溶液的流化床成粒机中与佐剂微晶纤维素、乳糖、羟丙基纤维素类型 M 一起粒化成细颗粒。然后任选地将生产出的颗粒与 NaCl

和硬脂酸镁混合，随后制成片剂。如果希望，随后在合适的涂覆机中将片剂加覆上涂层，该涂层由 HPMC（羟丙基甲基纤维素）、聚甲基丙烯酸酯衍生物（例如 Eudragit RL 30D）、聚乙二醇如 6000、柠檬酸三乙酯和滑石构成。

给基质片剂加膜的意义在于达到在释放过程的开始以具有希望的、预先规定的滞后时间这样的形式来延迟释放(控制体内的血浓度)。随后附加地将膜衣片剂加上糖衣,以保证足够的激素作用的稳定性。

根据 U. S. P. -方法在软化水中进行体外释放研究。目的是控制水中的释放速度,以便满足 U. S. P. 的要求和调整出预先规定的释放特性。因为在体内没有软化水而是具有渗透性的液体,同时在胃和肠中不同的 pH 值占有主导地位,所以在具有渗透性的介质中和任选地在缓冲介质中进行进一步的释放。

现已表明,当使用含 NaCl 的膜衣片剂时,在软化水中的释放和在 0.9% NaCl 溶液中的释放之间的差异相对较小。

通过在基质片剂的外部区域中添加 NaCl,那就是说通过与生产出的颗粒和硬脂酸镁混合,增加了水在渗透膜衣之后进入片剂的流动。这首先对于具有渗透性的介质造成反作用力,和产生增加的膨胀压,这反之在膜衣上产生压力。因此在达到所希望的滞后时间之后,膜衣通过产生的压力而更快地裂开,并因此使得形成由自身的片剂决定的释放特性。

I. 基质-膜衣片剂

A. 膜衣片剂 0.625 毫克 (含 NaCl)

基质核	以毫克/单剂表示的量
干提取物级份	7.1
Vivapur 101	7.5
Vivapur 101	16.1
Granulac 200	47.2
HPC-M, 细	31.2
Pharmacoat 类型 603	3.4

NaCl	7.0
硬脂酸镁	<u>0.5</u>
	120.0

<u>膜衣</u>	<u>以毫克/单剂表示的量</u>
PEG 6000	0.28
Methocel E5	0.948
柠檬酸三乙酯	0.56
滑石, 微粒化的	0.812
Eudragit RL 30D	0.9
水	<u>- -</u>
	123.5

B. 膜衣片剂 0.625 毫克 (不含 NaCl)

<u>基质核</u>	<u>以毫克/单剂表示的量</u>
干提取物级份	7.1
Vivapur 101	7.5
Vivapur 101	17.8
Granulac 200	52.3
HPC-M, 细	31.2
Pharmacoat 类型 603	3.6
硬脂酸镁	<u>0.5</u>
	120.0

<u>膜衣</u>	<u>以毫克/单剂表示的量</u>
PEG 6000	0.28
Methocel E5	0.948
柠檬酸三乙酯	0.56
滑石, 微粒化的	0.812

Eudragit RL 30D	0.9
水	--
	123.5

C. 膜衣片剂 0.625 毫克 (含 NaCl, 膜衣 1.5 毫克/ED)

基质核 以毫克/单剂表示的量

干提取物级份	7.1
Vivapur 101	7.5
Vivapur 101	16.1
Granulac 200	47.2
HPC-M, 细	31.2
Pharmacoat 类型 603	3.4
NaCl	7.0
硬脂酸镁	0.5
	120.0

膜衣 以毫克/单剂表示的量

Eudragit RL 30D	0.615
柠檬酸三乙酯	0.300
PEG 6000	0.150
滑石, 微粒化的	0.435
水	--
	121.5

D. 基质片剂 0.625 毫克 (不含 NaCl)

基质核 以毫克/单剂表示的量

干提取物级份	7.1
Vivapur 101	7.5
Vivapur 101	17.8

Granulac 200	52.3
HPC-M, 细	31.2
Pharmacoat 类型 603	3.6
硬脂酸镁	<u>0.5</u>
	120.0

膜衣 以毫克/单剂表示的量
无

E. 基质片剂 0.625 毫克 (含 NaCl, 无膜衣)

<u>基质核</u>	<u>以毫克/单剂表示的量</u>
干提取物级份	7.1
Vivapur 101	7.5
Vivapur 101	16.1
Granulac 200	47.2
HPC-M, 细	31.2
Pharmacoat 类型 603	3.4
NaCl	7.0
硬脂酸镁	<u>0.5</u>
	120.0

膜衣 以毫克/单剂表示的量
无

F. 基质片剂 0.625 毫克 (含 NaCl, 无膜衣)

<u>基质核</u>	<u>以毫克/单剂表示的量</u>
干提取物级份	7.1
Vivapur 101	7.5
Vivapur 101	16.0

Granulac 200	47.1
HPC-M, 细	31.2
Pharmacoat 类型 603	3.6
NaCl	7.0
硬脂酸镁	0.5
	120.0

膜衣 以毫克/单剂表示的量
无

生产含有 NaCl 的片剂，NaCl 规定为在粒化时直接作为混合物中的基层。

II. 活性物质的释放

在 0.9% NaCl 溶液中的溶解测试

测试方法: 浆叶式搅拌机 旋转速度: 50 U/min

测试介质: 0.9% NaCl 测试体积: 900 ml

样品体积: 10 ml

测试器: Sotax AT 7 smart D 10

HPLC: HPLC 装置: H-LC-04

柱类型: LUNA 3 μ m C 18 (2)

雌酮的释放: 基质-膜衣片剂 A (含 NaCl)

容器编号	1	2	3	4	5	6
重量 [mg]	122.72	126.29	124.49	124.97	124.90	125.23
1	9.352	8.230	7.397	9.606	9.321	9.124
2	27.423	24.591	22.671	28.323	24.337	25.889
5	76.696	63.356	59.298	75.712	69.859	63.550
8	100.805	87.565	80.090	96.837	89.642	86.569

雌酮的释放：基质-膜衣片剂 B（不含 NaCl）

容器编号	1	2	3	4	5	6
重量[mg]	125.14	124.03	126.15	124.83	126.95	127.34
1	7.957	8.391	7.602	7.197	9.997	7.883
2	21.605	23.843	20.862	20.437	20.2457	22.347
5	56.943	66.647	53.262	54.357	62.641	57.929
8	80.416	88.703	76.113	77.485	86.548	78.929

雌酮的释放：基质-膜衣片剂 C（含 NaCl，不含 HPMC 的涂层）

容器编号	1	2	3	4	5	6
重量[mg]	120.14	122.29	121.92	121.76	120.60	121.64
1	5.233	3.808	3.437	3.977	3.783	4.528
2	15.569	12.260	10.913	12.757	12.708	16.240
5	72.993	67.216	62.390	72.676	71.998	77.769
8	88.783	86.697	83.630	90.331	89.873	90.329

雌酮的释放：基质-膜衣片剂 D（不含 NaCl，无涂层）

容器编号	1	2	3	4	5	6
重量[mg]	119.63	120.09	120.55	120.48	119.71	121.21
1	34.299	35.517	35.024	36.913	34.113	34.618
2	52.663	53.096	52.718	56.150	52.136	52.285
5	89.068	88.165	86.086	92.987	87.094	88.125
8	101.905	100.326	99.713	103.604	97.611	102.261

雌酮的释放：基质-膜衣片剂 E（含 NaCl，无涂层）

容器编号	1	2	3	4	5	6
重量[mg]	120.22	120.08	120.82	119.12	119.71	120.47
1	25.507	23.697	25.039	24.647	24.782	24.781
2	45.241	42.410	44.036	44.166	44.581	44.697
5	89.396	86.501	88.947	89.724	89.869	91.462
8	98.565	101.113	101.846	101.910	102.163	102.875

雌酮的释放：基质-膜衣片剂 F（含 NaCl，无涂层）

容器编号	1	2	3	4	5	6
重量 [mg]	120.16	120.51	120.65	119.25	121.07	120.84
1	26.502	50.097	24.346	25.389	21.941	25.461
2	48.852	69.102	42.665	44.772	39.979	44.818
5	95.432	94.347	87.589	89.842	80.394	87.613
8	102.050	94.248	101.189	99.147	89.638	95.833